

FACULTÉ DE PARIS

ANNÉE 1921

536

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée par A. MARÇAIS

Né le 31 Juillet 1894

à LIFFOL-LE-GRAND (Vosges)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
RÉACTION DE SCHICK

Président de Thèse : M. MARFAN, Professeur

FACULTÉ DE PARIS

ANNÉE 1921

536

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée par A. MARÇAIS

Né le 31 Juillet 1894

à LIFFOL-LE-GRAND (Vosges)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

RÉACTION DE SCHICK

Président de Thèse : M. MARFAN, Professeur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

LE DOYEN : M. ROGER.
PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicales	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	RENON.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
Hygiène et clinique de la première enfance	CHAUFFARD.
Clinique des maladies des enfants	MARFAN.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DUPRÉ.
Clinique des maladies du système nerveux	JEANSELME.
Clinique des maladies contagieuses	P. MARIE.
	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	LEJARS.
	HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique des maladies des voies urinaires	De LAPERSONNE.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR.
	COUVELAINE.
Clinique gynécologique	BRINDEAU.
Clinique chirurgicale infantile	J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique	BROCA Auguste.
Clinique oto-rhino-laringologique	VAQUEZ.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SEBILEAU.
	DUVAL.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI	DUVOIR	LARDEAUX	RATHERY
ALGRAVE	FIESSINGER	LE LORRIER	REITTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GRÉGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUÉNIOT	LÉRI	ROUVIÈRE
CAMUS	GUILLAIN	LÉVY-SOLAL	SCHWARTZ
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ Henri	MULON	VILLARET
DEBRÉ	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDÉ DE LEUR AFFECTION ET DE LEURS CONSEILS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Marfan

Professeur d'Hygiène et Clinique infantiles

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

INTRODUCTION

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

INTRODUCTION

Nous tenons d'abord et avant tout à remercier M. J. Renault pour l'accueil si bienveillant qu'il nous a toujours réservé dans son service, permettant ainsi de recueillir, au terme de nos études, les fruits de son enseignement clinique.

Nous prions également M. Pierre-Paul Lévy d'accepter nos sentiments reconnaissants pour l'amabilité et la complaisance avec lesquelles il a bien voulu nous aider dans l'établissement de cette thèse, et regrettons que le manque de temps ne nous ait pas permis d'apporter à ce travail une contribution plus large et plus approfondie.

Après un exposé sommaire de l'histoire et du principe de la réaction de Schick, nous décrirons rapidement sa technique ; on en trouvera tous les détails, minutieusement passés en revue, dans l'excellente thèse de Renard. Nous proposons pour étude ses résultats, surtout dans leur interprétation, nous montrerons combien elle a facilité l'étude du problème si complexe de l'acquisition d'une immunité naturelle à l'égard de la diphtérie. A la lumière des faits qu'elle a permis d'établir, nous essaierons de donner, à ce problème, l'explication qui nous semble la plus satisfaisante.

Nous étudierons ensuite les résultats obtenus par l'intradermo-réaction sur les enfants de l'hôpital Saint-Louis comparativement aux chiffres publiés par les auteurs français et étrangers, en particulier les Américains, qui se sont occupés de la question. Ils illustreront, en quelque sorte, les données théoriques exposées auparavant.

On a reproché à la méthode de nécessiter un minimum de 48 heures pour permettre une interprétation définitive. Afin de lever cette objection nous avons entrepris, sur les conseils et avec l'aide de M. Lévy, une série de travaux destinés à diminuer le temps nécessaire au diagnostic de la réaction. Nous terminerons par l'exposé de ces recherches jusqu'ici stériles.

LA RÉACTION DE SCHICK

HISTORIQUE

On a toujours, avec juste raison, attaché une grande importance à la question de savoir s'il existe une immunité naturelle à l'égard de la diphtérie et un moyen de reconnaître les individus qui la possèdent.

Sitôt la toxine diphtérique découverte, sitôt le sérum expérimenté et appliqué, on chercha à mettre en évidence les propriétés antitoxiques des sérums humains.

Abel, le premier, en 1894, puis Wassermann en 1895, suivis de beaucoup d'autres, dans toute une série de travaux, par des procédés plus ou moins analogues, montrèrent l'existence de cette antitoxine. Marx donna, en 1904, un moyen précis de la doser. Par l'injection au cobaye de mélanges de toxine et d'antitoxine soigneusement préparés et titrés, il put en mesurer avec une grande approximation la quantité contenue dans les humeurs étudiées. Römer, en 1909, perfectionna sa méthode. Il fit les injections dans le derme du cobaye, réalisant ainsi, chez cet animal, une réaction de Schick, avant même la découverte de Schick. Pendant la guerre Pierre-Paul Lévy et de Léobardy appliquèrent, avec succès, à ces recherches, la réaction de fixation du complément. Malheureusement toutes ces méthodes exigeaient des manipulations délicates, faites par des spécialistes, avec un matériel de laboratoire onéreux et compliqué (nécessité d'animaux pour les expériences). Leur utilisation restait restreinte et ne pouvait se vulgariser dans la pratique courante.

En novembre 1913, quelques mois après la publication des travaux de Behring sur des essais d'immunisation active, au moyen de mélanges toxine-antitoxine, un auteur viennois, R. Schick, indiqua une méthode ingénieuse et inoffensive qui allait permettre d'apporter à l'étude de cette vaccination une facilité et une précision inconnues jusque-là.

Elle fut aussitôt étudiée par les Allemands et les Autrichiens. Dès les premières applications en séries de la réaction les observateurs furent arrêtés par la présence de pseudo-réactions qu'ils ne surent pas différencier. Elles gênaient les interprétations et risquaient d'entacher d'erreur les conclusions qu'on en pouvait tirer. C'est alors que les Américains l'étudièrent à leur tour. Ils perfectionnèrent sa technique et s'attachèrent à donner les signes distinctifs du diagnostic entre les vraies et les pseudo-réactions. Dans une série d'articles parus en 1915, 1916 et 1917 Park et Zingher, Moody, Bundesen, Serota, etc., établirent les faits que les travaux entrepris

à leur suite devaient confirmer. En France, la méthode, connue d'abord après l'article de Louis Martin dans le *Bulletin médical* du 10 février 1917, ne fut réellement étudiée qu'à partir de 1920. Citons à cet égard l'article si clair et si documenté de MM. Weill-Hallé, Aviragnet et P.-L. Marie, dans le *Journal médical français* de janvier 1920, les communications successives de MM. J. Renault et P.-P. Lévy, de MM. Lereboullet, P.-L. Marie et Armand Delille.

Elle constitue à l'heure actuelle un des moyens les plus précieux d'investigation que nous possédions pour l'étude de la diphtérie. Il est à souhaiter que son emploi se généralise, car elle donnerait une série de nouveaux renseignements dont il serait intéressant de connaître les conclusions possibles.

PRINCIPE

La méthode de Schick consiste à injecter dans le derme une quantité connue et minime de toxine diphtérique. C'est une intradermo-réaction : une diphtérino-réaction, selon le néologisme créé par MM. Jules Renault et P.-P. Lévy, par analogie avec la tuberculino-réaction.

Mais tandis que la tuberculino-réaction représente une réaction d'infection, c'est-à-dire qu'elle est négative lorsque le sujet injecté n'est pas en puissance de bacilles en évolution et positive lorsqu'il est atteint d'une tuberculose, même latente, la réaction de Schick réalise un processus de défense contre une toxine à l'égard de laquelle l'organisme n'est pas immunisé.

Si l'on introduit cette toxine au contact de cellules non immunisées, des phénomènes locaux de défense tendent à neutraliser ses effets nocifs. Il se produit un afflux sanguin, inflammatoire, visible extérieurement sous les apparences d'une rubéfaction. Cette rougeur est plus ou moins vive suivant la quantité de toxine injectée et le degré d'immunité du sujet. On dit que la réaction est positive. Elle signifie que le sérum contient moins de $1/30^e$ d'unité antitoxique par centimètre cube (ces dosages ont été effectués par les Américains d'après les méthodes de Marx et de Römer). Le sujet n'est donc pas complètement dépourvu d'antitoxine, mais il n'en possède pas une quantité suffisante pour neutraliser la toxine injectée et l'expérimentation a montré qu'elle était également insuffisante pour protéger contre une atteinte de la diphtérie.

Si les cellules possèdent assez de corps immunisants, elles neutralisent aussitôt les effets nocifs de la toxine. Il ne se produit pas de phénomènes apparents au point injecté. La réaction est dite négative. Le sérum d'un tel sujet contient au moins $1/30^e$ d'unité antitoxique par centimètre cube et l'on sait maintenant qu'une telle quantité lui confère une immunité suffisante pour l'empêcher de contracter la diphtérie. Nous reviendrons sur ce point quand nous nous occuperons de l'acquisition de cette immunité.

TECHNIQUE

La technique de la réaction de Schick est celle d'une intradermo-réaction dont on trouvera partout la description. Nous nous arrêterons seulement à l'étude de la toxine employée. C'est d'elle surtout que dépendent les résultats et Zingher, en novembre 1920, est revenu sur cette remarque qu'il juge importante. On ne peut avoir confiance dans la précision de la réaction que si la toxine est fournie par des laboratoires spécialement outillés pour sa fabrication et si son emploi répété a montré l'excellence et la régularité de préparation. Il faut, en outre, pour que les résultats restent comparables entre les mains des différents auteurs qui l'utilisent, que ces derniers suivent avec soin les indications fournies pour la dilution de la toxine brute et l'injection de la dose nécessaire et suffisante.

On peut employer deux sortes de toxines :

Une toxine stabilisée (toxine mûrie des auteurs américains) ;

Une toxine fraîche.

La toxine brute provient d'une culture en bouillon de bacilles diphtériques, soit vieille de six jours comme le préconisent les Américains, soit de dix jours, comme on le fait à l'Institut Pasteur. L'expérience a montré que ce sont ces cultures qui sont les plus riches en toxine et ne contiennent que le minimum de produits d'autolyse des bacilles (produits qui donnent lieu à la production des pseudo-réactions signalées plus haut). La toxine ainsi recueillie est filtrée sur bougie de porcelaine et l'on obtient la toxine fraîche prête pour l'emploi que nous indiquons ci-dessous.

Si l'on ne s'en sert pas de suite, elle va se transformer, petit à petit, en produits moins actifs : elle vieillira. Cette transformation dure douze et même dix-huit mois, et il est nécessaire d'attendre au moins un an avant de déterminer la dose mortelle, par injection au cobaye de 250 grammes.

Quelle que soit la toxine employée il faut injecter le $1/50^{\circ}$ de la dose mortelle pour le cobaye. On dilue donc la toxine brute dans du sérum physiologique de la manière suivante :

Première dilution *a* au $1/10^{\circ}$: 1 cc³ de toxine brute plus 9 cc³ de sérum.

Deuxième dilution *b* au $1/100^{\circ}$: 1 cc³ de la dilution *a* plus 9 cc³ de sérum.

Si la toxine tue, par exemple, au $1/400^{\circ}$ de centimètre cube, un quart de centimètre cube de cette dilution *b* tuera le cobaye. Diluons une troisième fois la dilution *b* au $1/20^{\circ}$: la dose mortelle sera cinq centimètres cubes. Et il suffira d'injecter $1/10^{\circ}$ de centimètre cube de cette dernière dilution, soit en pratique deux gouttes.

INTERPRÉTATION

Si le sujet est réceptif la réaction est positive.

Au bout de 24 et plus souvent 48 heures, apparaît au point injecté une aréole rouge, inflammatoire, légèrement maculeuse, de un à deux centimètres de diamètre. Elle atteint son maximum en quatre jours, décroît ensuite en laissant une pigmentation brunâtre, accompagnée d'une légère desquamation.

Nous distinguerons avec MM. Renault et P.-P. Lévy trois degrés dans la réaction.

Le premier degré. — C'est une simple macule rouge, bien dessinée qui disparaît par la pression. Elle est dite faiblement positive.

Le deuxième degré. — La macule est remplacée par une papule. La réaction est dite moyennement positive.

Le troisième degré. — Il se caractérise par de l'œdème, quelquefois des vésicules et même une légère escharification superficielle. Elle est fortement positive.

Quand on ne constate rien d'apparent au point injecté, la réaction est dite négative.

Enfin, dans un troisième cas, on peut observer une pseudo-réaction, combinée ou non avec une vraie.

Cette pseudo-réaction se présente suivant l'aspect d'une tache rouge, mal délimitée, dont les bords vont en se dégradant ; elle couvre une surface plus grande que celle occupée par le liquide injecté.

Elle apparaît dans les dix premières heures qui suivent l'injection, atteint son maximum en 36 ou 48 heures et disparaît en trois ou quatre jours sans laisser de traces.

Quand elle se combine avec une vraie réaction, les signes particuliers à chacune d'elles se superposent. Et l'on distingue alors deux zones. Une première zone centrale, rouge foncé, à bords nettement délimités : c'est la vraie réaction. Une deuxième zone plus pâle, se dégradant petit à petit : c'est la pseudo-réaction. Elle disparaît en 48 heures et laisse seule apparente la première zone.

On attribue cette pseudo-réaction à l'irritation des cellules par le contact de matières protéiniques présentes dans la toxine, résidus de l'autolyse des bacilles diphtériques dans la culture en bouillon.

Elle est importante à connaître pour la différencier d'une vraie. On se basera pour faire le diagnostic sur les caractères suivants :

Apparition plus précoce,

Surface moins limitée,

Evolution plus rapide,

Disparition sans laisser de traces.

L'ensemble de ces signes est un peu schématique et il n'est pas toujours facile d'établir une distinction aussi nette.

Les Américains ont indiqué un moyen que nous avons employé avec succès dans nos recherches et qui facilite beaucoup la lecture des signes notés.

On fait simultanément, au même sujet, deux intradermo-réactions. L'une, au bras gauche, avec de la toxine ordinaire. L'autre au bras droit avec de la toxine chauffée à 70° pendant cinq minutes. A cette température la toxine est détruite. Seuls, les produits d'autolyse résistent. Suivant que le sujet est immun ou non il se produit au bras gauche : soit une réaction combinée, soit une pseudo-réaction simple, soit aucun phénomène. Le bras droit présente, s'il y a lieu, une pseudo-réaction pure qui sert de point de comparaison et permet d'établir le diagnostic.

RÉSULTATS

I

La réaction de Schick a permis d'étudier l'immunité naturelle à l'égard de la diphtérie.

Soit d'une façon globale, en donnant le pourcentage brut des individus immuns par rapport aux individus en général.

Soit d'une façon particulière, en donnant, aux différents âges de la vie, la moyenne des sujets qui sont réfractaires à la diphtérie.

En outre, certains auteurs ont signalé son utilité pour permettre dans certains cas un diagnostic précis que ni le laboratoire ni la clinique n'avaient donné le droit d'affirmer.

Elle est enfin le seul moyen de contrôle pratique et sûr pour l'étude de l'immunisation active telle qu'on la tente actuellement, surtout en Amérique. On peut, grâce à elle, suivre point par point l'évolution des réactions de l'organisme, dans un sens ou dans l'autre. Et ce rôle deviendra sans doute bientôt le plus important.

Mais nous la considérerons ici comme l'élément le plus utile qui ait permis d'apporter quelque lumière au problème de l'acquisition de l'immunité à l'égard de la diphtérie. En modifiant les idées qu'on se faisait des porteurs de germes, elle a donné la presque certitude que cette acquisition est due à une symbiose possible et durable de l'organisme et du bacille. C'est ce que nous allons maintenant envisager.

II

La question de l'immunité à l'égard de la diphtérie a donné lieu à des explications dont aucune n'est complètement satisfaisante. Il est probable que son acquisition ne se fait pas d'une manière univoque. Elle est le résultat d'une lutte dans laquelle entrent en jeu des facteurs, complexes eux-mêmes : la résistance spécifique du terrain d'une part, et la virulence des microbes d'autre part.

Avant d'envisager ces facteurs dans leurs rapports réciproques il n'est pas inutile de préciser, autant que possible, l'idée qu'on peut s'en faire. D'une façon générale la résistance d'un terrain se compose de trois ordres de faits : la résistance locale, l'état d'équilibre de l'organisme, l'immunité transmise.

La résistance locale est fournie par l'épiderme et les muqueuses. L'épiderme oppose aux microbes une barrière inerte, mais suffisante pour empêcher leur pénétration dans l'organisme et il faut une solution de continuité, normale (orifice des glandes sébacées) ou accidentelle (plaie si minime soit-elle) pour qu'ils puissent pulluler à l'intérieur.

Les muqueuses ne sont pas inertes. L'obstacle qu'elles forment comprend d'abord la continuité cellulaire (plus vulnérable que celle de l'épiderme) doublée par les réactions vitales de ces mêmes cellules et des cellules migratrices qui les accompagnent. Leur effraction peut se faire de plusieurs façons, soit par rupture de la continuité cellulaire, soit par insuffisance des réactions protoplasmiques, soit pour les deux raisons. Il est difficile de déterminer la part qui revient à chaque facteur. On sait, par exemple, que des moutons nourris avec des herbes arrosées de culture de bacilles du charbon virulents ne contractent pas la maladie. Si l'on mêle à ces herbes des éléments capables de léser la muqueuse digestive, ils meurent. L'effraction est ici manifeste. Mais on ne peut savoir si une effraction minime, accompagnée de réactions humorales efficaces, aurait suffi et permis l'infection. Pour la diphtérie MM. J. Renault et P.-P. Lévy (1) ont insisté sur ce point : des enfants réceptifs, à Schick positif, et porteurs de bacilles ne contractent pas fatalement la maladie et ils concluent à la nécessité d'un troisième facteur : en l'espèce, mauvaise défense du rhinopharynx à l'occasion d'une plaie ou d'une inflammation. On a décrit depuis longtemps déjà les angines diphtériques développées à la suite d'angines banales streptococciques ou autres.

Par état d'équilibre de l'organisme nous entendons ce qu'on désigne, d'habitude par ce mot : La santé. Nous n'insisterons pas à ce sujet. Les individus affaiblis par le surmenage, les maladies infectieuses ou des affections organiques sont beaucoup plus réceptifs et résistent mal à des conditions d'infection supportées sans dommage par les autres. Mais tous les degrés sont possibles. Il faudrait, pour ce seul facteur, envisager toutes les susceptibilités individuelles.

La démonstration expérimentale de la transmission héréditaire de l'immunité remonte à peu d'années. *A priori* on pensait à sa possibilité. Si l'on désigne, suivant l'expression commode de Le Dantec, par *taux physique* l'ensemble des propriétés physiques, chimiques, biologiques d'un organisme, il est logique d'admettre qu'un fœtus dont tout l'accroissement s'est fait au dépens des humeurs maternelles, possède le même taux physique y compris l'immunité à l'égard de différentes maladies que la mère pouvait posséder.

Mais sitôt l'enfant né, ses cellules vont avoir une vie personnelle : elles vont lutter pour leur compte et acquérir un nouveau taux physique.

(1) Renault et P. P. Lévy : *Pathogenie de la diphtérie secondaire et diphtérino-réaction de Schick*. Société médicale des hôpitaux, séance du 11 Juin 1920.

proprement individuel, qui sera en rapport avec les circonstances extérieures dans lesquelles elles vivent. Comme ces cellules sont jeunes, en voie d'évolution et de renouvellement rapides, elles auront bientôt un taux différent du taux maternel. L'immunité disparaîtra. En fait la réaction de Schick a montré que toute mère immunisée donnait naissance à des enfants immuns et que cette immunité s'atténuait peu à peu dans les deux premières années.

Mais disparaît-elle tout à fait chez tous les enfants ? Nous ne le pensons pas. L'immunité est faite d'une immunité antitoxique et d'une immunité antibactérienne indépendantes dans une certaine mesure, l'une de l'autre. Le bacille diphtérique envahit rarement l'organisme. Il reste localisé dans le rhino-pharynx et l'immunité anti-bactérienne s'y établit à la suite de la lutte en renforçant la résistance locale. Elle permet d'expliquer que des sujets à Schick positif, porteurs de bacilles, ne contractent pas la maladie jusqu'à ce qu'un traumatisme ou une infection l'affaiblisse au point de laisser végéter les microbes. La réaction de Schick ne donne aucun renseignement sur cette immunité qui est peut-être persistante. Elle montre que le sérum du sujet étudié contient moins de 1/30^e d'unité antitoxique par centimètre cube et c'est tout. D'ailleurs cette quantité d'antitoxine, insuffisante pour donner une épreuve négative, peut néanmoins être de quelque utilité à l'organisme dont elle dirigerait les réactions dans le sens de son propre accroissement. Et, alors même que les deux immunités disparaîtraient totalement, ne peut-on penser que des humeurs qui ont possédé de telles propriétés n'en aient gardé le souvenir et une aptitude plus grande à les récupérer quand elles y seront sollicitées lors d'une première rencontre avec le bacille.

Envisageons maintenant la virulence des microbes. Il faudrait en réalité parler aussi de leur nombre et de leur toxicité. Mais, dans la généralité des cas, on peut confondre ces notions et nous préciserons seule, la virulence.

Lorsqu'on parle d'un sujet immunisé, on ajoute : « A l'égard de telle maladie. » L'immunité est une propriété spécifique d'un organisme considéré par rapport à un autre. Si l'on s'occupe de la virulence, on s'exprime autrement. L'on dit fort bien : « Tel microbe est virulent. » Il semble qu'on fasse abstraction de toutes les conditions extérieures dans lesquelles il se débat pour créer une sorte d'entité, de virulence en soi, qui se manifestera avec la même intensité pathogène pour tous les autres êtres vivants. Au point de vue biologique, un tel langage est défectueux. Ainsi le bacille du charbon, en général mortel pour le mouton, est inoffensif pour le loup. D'ailleurs cette virulence pour les moutons n'est pas absolue, on peut, parmi eux, en trouver qui soient réfractaires. On citerait des faits analogues pour le bacille diphtérique et tous les microbes. Il faut donc dire, par souci de précision : « Tel microbe est virulent pour tel animal. »

Au point de vue médical, il est commode de posséder un étalon qui permette de mesurer la virulence dans des conditions aussi semblables que possible et d'employer isolément ce terme en ayant, toutefois, présent à l'esprit ce qu'il signifie en réalité. Pour le bacille diphtérique, des expériences rigoureuses ont montré que les cobayes de quatre à cinq semaines présentaient une réceptivité comparable à l'égard d'une culture en bouillon

de 24 heures. On convient de qualifier « virulent » un bacille dont la culture en bouillon de 24 heures, injectée au cobaye de quatre à cinq semaines, donnent des manifestations morbides qui vont depuis la chute des poils et la production d'œdème, jusqu'à la formation d'eschares et à la mort en l'espace de deux à trois jours. Si donc l'on trouve des bacilles diphtériques qui vivent en saprophytes dans la gorge d'un enfant, d'autres qui donnent une angine bénigne à un deuxième, d'autres une diphtérie grave à un troisième, et que tous ces bacilles tuent le cobaye dans les conditions indiquées ci-dessus, on pourra les qualifier de virulents, malgré les différences des manifestations cliniques qu'ils ont causé chez des sujets variés. Ces différences ne tiendront pas aux bacilles eux-mêmes, mais à la réceptivité des sujets.

L'immunité s'acquiert donc à la suite du conflit entre l'organisme et le microbe. Mais ce résultat est à longue échéance. Pendant toute la durée de la lutte, les facteurs dont nous venons de parler entrent en jeu simultanément ou chacun à leur tour, avec plus ou moins de succès. On peut imaginer, entre eux, toutes les combinaisons possibles, elles se trouveront réalisées, dans la pratique, par un certain nombre de faits. Nous allons envisager les plus fréquents dans le cas particulier de la diphtérie.

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître qu'une attaque grave de diphtérie ne confère qu'une immunité tardive et souvent passagère, puisque des rechutes sont possibles. Presque tous le sont aussi pour dire qu'une atteinte bénigne confère plus facilement et plus durablement l'immunité.

Voici un exemple de cette opinion. Dans leur excellent article, MM. Weill-Halle, Aviragnet et P.-L. Marie disent : (1)

« D'une façon générale, l'immunité antitoxique s'établit plus rapidement et plus fréquemment après une atteinte légère de diphtérie et il est suggestif de comparer les résultats que donnent la réaction de Schick chez des sujets qui ont eu une angine pseudo-membraneuse avec ceux qu'elle fournit chez les porteurs de bacilles, dits sains, qui sont pour la plupart des convalescents d'angines frustes, érythémateuses le plus souvent, qui ont évolué d'ordinaire sans retenir l'attention du malade et si bénignes qu'on ne les met en évidence que par un interrogatoire minutieux. Chez ces sujets, Bundesen a trouvé 70 % de réactions négatives. Ils sont donc pourvus d'une quantité suffisante d'antitoxine bien plus souvent que les sujets qui ont présenté une angine cliniquement diphtérique. »

« L'immunité des enfants plus âgés, qui devient de plus en plus fréquente à mesure qu'ils avancent en âge, est sans doute fonction d'une atteinte antérieure qui a déterminé l'immunisation active, la vaccination du sujet. Connaissant la grande proportion des angines rouges, d'aspect banal, qui sont bactériologiquement diphtériques, on peut admettre avec L. Martin que les sujets, qui donnent un résultat négatif, ont été atteints d'une diphtérie tellement légère qu'elle est restée insoupçonnée. Porteurs de germes, ils ont réagi en produisant de l'antitoxine. »

(1) Aviragnet, Weill-Halle P.-L. Marie : l'immunité naturelle à l'égard de la diphtérie et la réaction de Schick, extrait du *Journal Médical français* de Janvier 1920 (N° 1).

Ainsi, alors qu'une diphthérie grave, c'est-à-dire où les bacilles virulents végètent en abondance et où l'organisme réagit avec vigueur ne suffit pas pour donner l'immunité complète, une simple angine suffit, au moyen des moindres réactions organiques, pour l'établir telle. Le fait semble un peu paradoxal et l'on peut, à propos de ces lignes, formuler quelques remarques.

Si, au moins aujourd'hui, l'immunité paraît s'établir moins vite à la suite d'une diphthérie grave, c'est que l'injection de sérum à hautes doses donne une immunité passive, immédiate, qui enlève à l'organisme les bénéfices de la lutte et le laisse après sa guérison aussi réceptif qu'avant. Une angine bénigne, non diagnostiquée, reste au contraire sans traitement. Le malade réagit plus ou moins et acquiert activement l'immunité.

Mais cette acquisition n'est pas toujours, dans ces cas-là, plus rapide et plus complète que dans une angine grave. Zingher, cité par Renard, rapporte l'histoire de quatre enfants, ayant un Schick positif, chez lesquels il a laissé évoluer une diphthérie qui se présentait, comme cliniquement, bénigne et qui, plusieurs semaines après leur guérison, avaient encore un Schick positif. Il se peut, quelquefois, que l'immunité s'obtienne ainsi : car entre les facteurs dont nous parlions plus haut, toutes les combinaisons de degrés et d'associations sont possibles. Néanmoins, pour admettre sa généralité, faudrait-il en avoir fait la preuve ; montrer par exemple que les 70 % d'enfants dont il s'agit avaient, avant leur angine banale, un Schick positif, devenu ensuite négatif.

A défaut de cette preuve, il nous semble plus logique d'admettre, dans la plupart des cas, que l'angine banale n'a pas conféré l'immunité, mais qu'elle a été banale parce que l'immunité existait déjà. D'où provient cette immunité, dira-t-on ? En rejetant son acquisition sur le fait d'une angine antérieure, on ne fait que reculer le problème, car cette première angine bénigne est passible de la même interprétation que nous venons de faire. Le passage cité est intéressant en ce qu'il montre l'esprit attaché à la constatation d'un fait sensible : d'une angine, si bénigne soit-elle. Une telle exigence peut induire en erreur. Nous pensons, avec M. Renault, que des sujets, à Schick négatif reconnu après coup, porteurs de germes, ont le droit de faire une angine rouge bénigne, d'aspect banal, qui ne soit pas diphthérique, mais streptococcique ou autre. L'ensemencement de leur gorge donnera bien une culture de bacilles, peut-être virulents, qui n'en resteront pas moins, chez ces porteurs immunisés, des saprophytes banaux.

Que conclure alors ?

Pour nous la notion des porteurs de germes suffit à satisfaire l'esprit. Des bacilles peuvent vivre dans une gorge sans donner lieu à aucune manifestation. Ce qui n'empêche pas le sujet d'opposer constamment de l'antitoxine aux toxines du microbe. Wassermann avait déjà émis une semblable hypothèse lorsqu'il attribuait le pouvoir antitoxique à la présence dans la gorge, de bacilles pseudo-diphthériques qui secréteraient une quantité suffisante de toxine pour amener la production d'antitoxine mais impuissante à déterminer des effets toxiques manifestes. Il est inutile de supposer des bacilles pseudo-diphthériques et aussi commode de les croire de nature diphthérique. Nous le répétons, des bacilles atténués, sur un terrain résistant peu-

vent vivre à l'état d'hôtes inoffensifs et permettre quand même à l'organisme qui les héberge d'acquérir ou d'augmenter une immunité lente et progressive, sans manifestations morbides aucune.

De tout ce qui précède on déduira que si l'immunité à l'égard de la diphtérie ne s'établit pas toujours de la même façon on puisse concevoir, pour la généralité des cas, un mode d'acquisition aussi vraisemblable que permettent de l'établir nos connaissances actuelles.

Les enfants naissent immuns dans la proportion de 85 à 90 %. Deux cas se présentent :

L'enfant naît immunisé dans un milieu où il est susceptible de rencontrer des bacilles : un jour ou l'autre, il deviendra porteur de germes. Suivant le degré d'immunité existant chez lui à ce moment, il restera porteur sans manifestations toxiques, ou fera une angine plus ou moins bénigne. De toutes façons, il luttera pour se défendre et développera une immunité active, acquisition personnelle, bien qu'elle continue dans ses effets l'immunité transmise. Il ne fera jamais de diphtérie grave.

Si l'enfant naît dans un milieu libre de bacilles, son immunité disparaîtra vite, mais peut-être pas tout à fait et nous nous trouverons alors dans le cas d'un enfant non immun, que nous allons envisager maintenant; avec cette différence que le premier sera sans doute susceptible d'une défense plus efficace et d'une immunisation plus rapide.

Un enfant non immun héberge des bacilles diphtériques virulents. A l'occasion d'une rougeole, d'une coqueluche, d'une inflammation banale du rhino-pharynx, la diphtérie éclate. Toutes les conditions sont réunies pour qu'elle soit grave. Si l'enfant meurt, nous ne pouvons rien constater. S'il guérit, c'est qu'il s'immunise, tout au moins localement, contre le bacille seul qui devient inoffensif. Si celui-ci disparaît complètement de la gorge, l'enfant n'aura pas l'immunité antitoxique complète et pourra faire une rechute, moins grave parce qu'il aura déjà l'habitude de la lutte. S'il reste porteur de germes, il verra s'accroître son immunité antitoxique. Cette acquisition se fera d'ailleurs avec des alternatives, le bacille retrouvant, à l'occasion d'un refroidissement ou d'une maladie légère quelconque, un peu de virulence qui se traduira par une angine bénigne.

Ces explications ne sont que des schémas les plus simples. Pour les compléter, il faudrait envisager tous les cas qui peuvent se présenter. Les facteurs que nous avons envisagés ne sont peut-être pas suffisants à eux seuls pour les expliquer tous. Et quelques auteurs ont pensé qu'il y en avait d'autres dont ils ne précisent pas la nature (1).

« Nous n'avons aucune idée sur le stimulus qui incite les cellules à produire son immunité antitoxique caractéristique. Le fait qu'un plus grand pourcentage de citadins que de paysans sont naturellement immuns doit être dû partiellement à ce qu'un plus grand nombre sont porteurs de germes. Le fait que les chevaux et beaucoup d'animaux possèdent une

(1) A plea to physician to employ active immunisation and so prevent Death from Diphteria. Department of health City of New-York.

antitoxine diphtérique, qu'elle se développe habituellement à un âge déterminé et qu'elle demeure présente pendant toute la durée de la vie, indique que ceci ne peut être, au plus, qu'une explication partielle. »

Sans entrer dans des discussions qui seraient trop longues pour ce modeste travail, sur l'existence de ce qu'on appelle l'antitoxine naturelle des animaux précités et qui n'est peut-être qu'une acquisition ancestrale, transmise par hérédité, il est facile, après ce que nous venons de dire, de comprendre que l'immunité s'établisse pendant l'enfance et l'adolescence et qu'une fois acquise, les cellules adultes, plus stables en face de conditions d'existence identiques, conservent une qualité conquise au prix de luttes incessantes.

III

Comme nous l'avons vu au cours des lignes précédentes, la réaction de Schick a permis d'étudier l'immunité aux différents âges de la vie. Elle a montré que la proportion des sujets immunisés, d'abord très grande dans les premiers mois de la vie, allait en diminuant progressivement et atteignait son minimum vers l'âge de deux ou trois ans. A partir de cette époque, les sujets réfractaires augmentent de plus en plus, au fur et à mesure de l'âge.

Voici les chiffres publiés par Schick. Ils portent sur 747 observations.

La réaction est positive :

pour les nouveaux-nés, dans.....	7 %	des cas
dans la première année, dans.....	43 %	—
de 2 à 5 ans.....	63 %	—
de 5 à 15 ans.....	50 %	—

Les statistiques américaines portent sur un grand nombre de cas et donnent des chiffres très comparables entre eux.

Voici les tableaux dressés par MM. Park et Zingher, résumant des milliers d'expériences.

La réaction de Schick est positive

au-dessous de 3 mois dans.....	15 %	des cas
de 3 mois à 6 mois dans..	30 %	—
de 6 mois à 1 an.....	60 %	—
de 1 à 2 ans.....	70 %	—
de 2 à 3 ans.....	60 %	—
de 3 à 5 ans.....	40 %	—
de 5 à 10 ans.....	30 %	—
de 10 à 20 ans.....	20 %	—
au-dessus de 20 ans.....	15 %	—

Les statistiques françaises, publiées jusqu'à présent, portent en général sur un trop petit nombre de cas pour qu'on puisse les faire entrer en ligne de compte. Elles concordent d'ailleurs, à peu de chose près, dans leurs résultats, avec ceux publiés par les auteurs étrangers.

Nous avons pu réunir nous-même les résultats de 993 réactions pratiquées soit à l'hôpital Saint-Louis, dans les services de MM. Renault et Mouchet, et aux écoles Lailler, soit dans un pensionnat.

L'âge des enfants variait entre 3 mois et 15 ans. Nous avons ajouté les réactions de quelques adultes.

Sur les 993 réactions, 578 furent négatives, 415 furent positives, donnant un pourcentage global de 41,79 % de réactions positives. Ce chiffre un peu élevé ne doit pas nous étonner, puisque la majorité se composait d'enfants de 5 à 12 ans. Le pourcentage par année donne les chiffres suivants :

Jusqu'à 6 mois.....	31,29 %	de réactions positives
de 6 mois à 1 an.....	44,44 %	—
de 1 an à 2 ans.....	63,04 %	—
de 2 ans à 4 ans....	42,37 %	—
de 4 ans à 7 ans....	43,72 %	—
de 7 ans à 10 ans....	43,47 %	—
de 10 à 15 ans.....	38,11 %	—
au-dessus de 15 ans..	22,95 %	—

Ces chiffres, sauf le pourcentage des nourrissons qui fut établi sur un ensemble de 17 cas, nombre trop insuffisant pour donner un résultat probant, formeraient une courbe très comparable, sinon superposable, à celle obtenue avec les chiffres rapportés ci-dessus.

Les enfants dont nous nous sommes occupés appartenaient à deux catégories différentes. Les uns provenaient de l'hôpital Saint-Louis, les autres d'un pensionnat. Si l'on envisage le pourcentage de réactions positives données par ces enfants, non plus dans leur ensemble, mais chacun dans leur groupe, aux âges où la comparaison est possible, on obtient les chiffres suivants :

	Saint-Louis	Pensionnat
7 ans	43,43 %	88,88 %
8 ans	29,85 %	57,89 %
9 ans	49,45 %	61,54 %
10 ans	38,46 %	48,78 %
11 ans	17,24 %	66,66 %
12 ans	24,32 %	47,72 %
13 ans	43,33 %	57,14 %
14 ans	32,60 %	45,84 %

On remarque, si élevé que soit l'âge, que le pourcentage de réactions positives des enfants provenant du pensionnat est toujours notablement plus fort que celui des enfants provenant de Saint-Louis. Ces derniers

sortent, presque tous, de milieux où ils vivent dans des logements insalubres, surpeuplés, avec des conditions d'hygiène rudimentaires. Ils sont donc beaucoup plus exposés que les enfants du pensionnat (astreints à un minimum de soins de propreté individuelle et générale), à devenir porteurs de germes. Cette constatation est intéressante, car elle apporte un argument important de plus en faveur de l'idée que nous avons défendue au chapitre précédent et qui attribue l'acquisition d'une immunité naturelle, dans beaucoup de cas, à la présence, dans la gorge des enfants, de bacilles diphtériques, pour eux inoffensifs.

LA RÉACTION & LE LABORATOIRE

En temps d'épidémie grave, il est d'usage d'injecter avec du sérum les enfants menacés par la contagion. Louis Martin s'est fait, avec juste raison, le défenseur de cette manière d'agir et tous les auteurs se sont ralliés à son opinion.

Il est pourtant superflu d'injecter les enfants immuns et de les sensibiliser mal à propos, en faisant de grandes dépenses de sérum. Quand on juge avoir le loisir d'attendre son résultat, la réaction de Schick permet d'éviter, à ces enfants, une injection inutile. Cependant, quelquefois, la contagion est si rapide, le génie épidémique si mauvais, qu'il serait criminel d'attendre les 48 heures nécessaires à son diagnostic.

C'est pour étendre à ces cas le bénéfice des renseignements donnés par l'épreuve que nous avons cherché s'il n'existait pas un moyen d'en faire une interprétation plus précoce. Sur les conseils de M. Lévy, nous en avons étudié plusieurs.

L'application sur la peau d'une ventouse permet parfois, 24 heures avant son apparition, de faire le diagnostic d'une éruption morbillieuse. Nous pensâmes qu'il pouvait en être de même pour la réaction.

Chez quelques enfants, nous avons appliqué une ventouse aux points où nous devions, immédiatement après, introduire la toxine ordinaire et la toxine chauffée. Chez d'autres, cette ventouse fut mise aussitôt ; enfin, chez d'autres encore, six heures après les injections. Dans aucun de ces essais, nous n'avons vu quoi que ce soit qui eût pu servir au but que nous poursuivions.

Nous avons alors repris l'examen de la sérosité recueillie aux points d'injection, tel que l'avaient déjà pratiqué Lévy et Renard.

Dans une première série, trois prélèvements ont été faits sur chaque enfant, six heures après l'injection, l'un au point injecté par la toxine ordinaire, l'autre par la toxine chauffée, et le dernier à un point quelconque devant servir de témoin. Au moyen d'une pipette effilée, nous recueillions la sérosité qui s'écoulait des scarifications faites aux points indiqués. Cette sérosité était étalée sur lame, puis colorée suivant les procédés habituels. Nous avons alors dénombré, sur chaque préparation ainsi obtenue, une moyenne de six cents leucocytes, dont nous établissions les proportions respectives.

Nous avons, chez d'autres enfants, recommencé les mêmes examens dix heures, puis vingt-quatre heures après les injections. Nous avons

constaté chez ceux dont le Schick devenait positif une tendance manifeste vers une mononucléose assez forte, sans qu'il nous soit possible d'établir une formule nette et précise, capable de servir d'élément d'appréciation pour un diagnostic précoce.

Nous ne croyons pas qu'il faille le regretter. Même s'il avait donné les résultats cherchés, ce moyen serait resté du domaine du laboratoire sans aucun avantage pratique et n'aurait été applicable qu'à des malades isolés. En cas de nécessité, il serait impossible d'établir et de numérer rapidement, avec les soins indispensables, un grand nombre de préparations.

C'est au cours des scarifications faites pour ce genre d'examen que nous remarquâmes avec M. Lévy la facilité avec laquelle le sang de certains sujets injectés se coagulait par comparaison avec celui des autres. Il était alors presque impossible d'obtenir un étalement convenable. Sachant combien la toxine diphtérique donne une tendance à la production de fausses-membranes, presque exclusivement formées de fibrine, il était logique de penser que l'injection de cette toxine chez des sujets non immunisés pouvait provoquer localement, la formation de fibrine.

Nous nous sommes particulièrement attaché à l'étude des procédés capables de la mettre en évidence. Ils auraient en effet possédé l'avantage d'être commodes, d'exécution rapide et d'interprétation facile, s'ils avaient donné les résultats satisfaisants que nous ne sommes pas encore parvenu à obtenir.

Nous avons d'abord employé le procédé de Hayem. La sérosité, recueillie comme il est dit plus haut, chez une trentaine d'enfants, fut déposée entre lame et lamelle et examinée directement une heure après. Aucune différence appréciable ne put être constatée dans les divers cas étudiés et nous avons alors tenté les procédés suivants d'étalement et de coloration :

Etalement d'abord grossier en couche assez épaisse ;

Etalement plus régulier et plus mince ;

Etalement par le procédé de Ranvier, en déposant le sang entre lame et lamelle, suivi d'un lut de la préparation à la paraffine, pour obtenir une dessiccation plus lente ;

Enfin dépôt sur une lame d'une goutte de sang qu'on laissait sécher lentement en goutte pendante.

Ces diverses préparations furent lavées longuement avec de l'eau acétifiée, afin de détruire les éléments cellulaires ;

Fixation à l'alcool-acétone ;

Colorations diverses au bleu de Unna, à la fuschine, à l'éosine, par le procédé de Weigert.

Quel que soit l'étalement employé, nous avons toujours été gêné, pour la constatation de la présence de fibrine, par les matières albuminoïdes, provenant du sérum séché, qui se coloraient en masse et gênaient la lecture des détails.

Est-ce insuffisance des procédés employés ? Est-ce que réellement il n'y a pas augmentation de fibrine ? Nous ne pouvons encore nous prononcer, sans avoir tenté encore un certain nombre d'essais, sur la valeur possible de ce moyen.

Restent l'étude du temps de coagulation et la numération directe, globale, des éléments blancs du sang. Ces recherches sont en cours. Mais elles sont longues et minutieuses. Elles nécessitent, pour un même sujet, différents examens, dans le but de procéder à des comparaisons indispensables entre le sang normal, le sang au point injecté avec de la toxine ordinaire et celui au point injecté avec de la toxine chauffée.

L'étude du temps de coagulation comporte, en particulier, des causes d'erreurs importantes, dues à la présence dans l'épiderme de substances favorisant cette coagulation. Si grand qu'ait été notre désir d'apporter, à cette place, des conclusions fermes, nous n'avons pu, pressé par le temps, attendre les délais nécessaires. Ne voulant pas en donner de prématurées et sujettes à caution, nous préférons simplement signaler ces moyens sans entrer dans le détail de leur étude. Nous y reviendrons plus tard.

CONCLUSIONS

A la suite de ce travail, nous pouvons confirmer ce que tous les auteurs ont dit à propos de la réaction de Schick. Ils sont unanimes à reconnaître sa grande valeur et son utilité.

1° D'abord au point de vue social.

Son emploi, accompagné de la recherche des porteurs de germes, est indiqué dans les agglomérations, surtout d'enfants (hôpitaux, pensionnats, écoles), où les menaces d'infection sont fréquentes. Elle donne le temps, le plus souvent, d'isoler les porteurs réceptifs, de les injecter préventivement et de juguler, à ses débuts, une épidémie dont il est malaisé de prévoir la gravité et l'extension.

D'une portée plus restreinte, dans la pratique courante, elle renseignera le médecin, pour les cas peu urgents, sur la réceptivité des membres d'une même famille et lui laissera la liberté d'injecter ceux qui en auraient besoin. Elle lui sera quelquefois d'un secours appréciable pour établir un diagnostic au milieu de symptômes morbides peu nets et contradictoires. Il est bien entendu, d'ailleurs, qu'il ne devra jamais attendre sa réponse si l'examen clinique et les recherches de laboratoire sont d'accord pour demander une intervention immédiate. Le traitement antidiphthérique, toujours efficace et sans danger, peut être inutile : il ne doit pas être tardif.

2° Au point de vue scientifique.

Elle est une source, désormais indispensable de documents variés et précis. Son innocuité complète en permet la répétition chez les mêmes enfants dont on veut étudier l'immunisation naturelle. C'est en colligeant les résultats obtenus par tous les auteurs qu'on pourra apporter une solution définitive à ce problème que nous avons simplement effleuré.

Elle est enfin le guide sûr, qui montre le degré d'immunité de l'organisme dans les essais d'immunisation active que l'on pratique actuellement et qui, il faut l'espérer, donneront des résultats plus étendus et plus constants.

Nous aurions été heureux de mettre au point un moyen commode d'en faire le diagnostic précoce, pour apporter à son emploi des indications plus larges. Nous pensons réussir et nous continuerons nos recherches dans ce but.

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL RUDOLPH. — *Sur le pouvoir protecteur du sérum sanguin des individus convalescents de diphtérie et des sujets sains, contre des doses mortelles pour le cobaye de cultures de bacilles diphtériques et de toxine diphtérique.* In *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1894, Jahrgang XX, page 899.
- AVIRAGNET, WEILL-HALLE, MARIE (P.-L.). — *L'immunité naturelle à l'égard de la diphtérie et la réaction de Schick.* In *Journal médical français*, janvier 1920, page 4.
- BEHRING (VON E.). — *Sur un nouveau moyen préventif contre la diphtérie.* In *Semaine médicale*, 7 mai 1913, n° 19.
- BLUM (J.). — *Immunisation active contre la diphtérie. Résultats obtenus dans une importante institution d'enfants.* In *New-York Medical Journal*, 2 février 1918, page 208.
- BORDET. — *L'immunité.*
- BUNDESEN. — *La réaction de Schick d'après 800 expériences.* In *Journal of American Medical association*, 10 avril 1915, page 1.203.
- ELIZALDE. — *Prensa Medica Argentina*. 1919, V, page 293.
- GRENET. — *Article Diphtérie.* In *Pratique medico-chirurgicale*, Brissaud-Pinard, Reclus, tome II, page 521.
- KOLMER et MOSHOGE. — *La réaction de Schick dans l'immunité contre la diphtérie.* In *American journal of diseases of children*. 1915, vol. IX, page 183.
- LE DANTEC (Félix). — *Introduction à la Pathologie générale.*
- LÉVY (Pierre-Paul). — *Le bacille diphtérique dans l'organisme et dans la société.* Thèse de Doctorat, Paris, 1914.

- LÉVY (P.-P.) et DE LEOBARDY (S.). — *Note sur le pouvoir immunisant des porteurs de bacilles diphtériques*. In *Annales de Médecine*, 1919, page 138.
- MARTIN (Louis). — *L'immunité contre la diphtérie*. In *Bulletin médical* du 10 février 1917, XXXI, page 56.
- MARTIN (Louis). — *Comptes rendus de la Société de pédiatrie*. Séance du 20 janvier 1920.
- MARX (E.). — *Dosage de très petites quantités d'antitoxine diphtérique*. In *Centralblatte für Bakteriologie*. 1904, 27 avril, XXXIII, page 141.
- MOODY. — *L'interdermo-réaction à la toxine diphtérique*. In *Journal of American medical association*. 10 avril 1915, page 1.206.
- OVERTON, ZINGHER, TUARLL. — *L'usage de la réaction de Schick dans la lutte contre une épidémie de diphtérie*. In *Monthly bulletin department of health*. 1914, XXX, 279.
- PARK (W.). — *La réaction de Schick et ses applications pratiques*. In *Monthly bulletin department of Health (City New-York)*. 1919, IX, page 65.
- PARK et ZINGHER. — *Applications pratiques tirées de la réaction de Schick*. In *Proceedings New-York Pathologie Society*. Octobre 1914.
- PARK, ZINGHER et SEROTAT. — *La réaction de Schick et ses applications pratiques*. In *Archives of pediatrics*. 1914, XXXI, n° 7, page 481.
- RENARD (Jean-François). — *La diphtérino-réaction (réaction de Schick)*. Thèse de Paris, 1920.
- RENAULT (Jules). — *Sur la diphtérino-réaction (réaction de Schick)*. In *Bulletin de l'Académie de médecine*. 3^e série, t. LXXXIII, page 130.
- RENAULT (J.) et LÉVY (P.-P.). — *Sur la diphtérino-réaction (réaction de Schick)*. In *Annales de médecine de mars* 1920.
- ROMER (P.). — *Mise en évidence de quantités minimales de toxine diphtérique*. In *Zeitschrift für Immunitätsforschung*. 30 juillet 1919, page 208.
- ROUX et YERSIN. — *Mémoires fondamentaux*. In *Annales de l'Institut Pasteur*. Décembre 1888, juin 1889, juillet 1890.
- SCHICK. — *L'intradermo-réaction à la toxine diphtérique chez l'homme, comme contrôle de l'injection prophylactique de sérum antidiphtérique*. In *Münchne medizinische Wochenschrift*. 1913, LX, page 2.608.
- SCHICK et MAGYAR. — *Sur l'intradermo-réaction à la toxine diphtérique chez l'homme*. Résumé dans la *Presse médicale* n° 38 du 10 mai 1913, page 387.

WASSERMANN (A.), — *Sur la prédisposition personnelle à la diphtérie et sur la prophylaxie de cette maladie.* In *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten.* 1895, page 408.

WEILL-HALLE et LEMAIRE. — *Caractères de l'immunité passive conférée par la sérumthérapie.* In *Presse médicale* n° 41, 20 mai 1908, page 321.

ZINGER (A.). — *Mode d'emploi de la toxine diphtérique dans la réaction de Schick et moyen de contrôle de cette réaction.* In *American journal of diseases of children.* Avril 1916.

— *La réaction de Schick chez les troupes de l'armée nationale.* In *Journal of American medical association.* 1918, page 227.

— *Précision de la réaction de Schick.* In *Journal of American medical association,* 13 novembre 1920.

